

FRENCH REPUBLIC

NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY

11) Publication No. 2 519 252
Use only for reproduction orders

Paris
A1

APPLICATION FOR INVENTION PATENT

21) No. 82 00141

54) Dihydrotestosterone-based medication for the treatment of deficits in testicular androgenic secretions

51) International classification (Int. Cl. A61K31/565/C 07 J1/00

22) Date filed: January 7, 1982

33) 32) 31) Priority claimed:

41) Date application made available to the public B.O.P.I. – Lists No. 27 of 7-8-1983

71) Applicant: Jean Louis Abel Besins – Fr.

72) Invention of: Jean Louis Abel Besins

73) Holder: Idem 71

74: Agent: Cabinet Michel Bruder
10, rue de la Pépinière 75008 Paris

This invention concerns a dihydrotestosterone-based medication for the treatment of deficits in testicular androgenic secretions.

This medication is characterized in the fact that the dihydrotestosterone is presented in the form of a gel applied by percutaneous absorption.

Although the use of natural androgens is the ideal way to correct permanent or temporary deficits in testicular androgenic secretions, it has been limited by the practical difficulties in administering these hormones.

The rapid and intense hepato-digestive degrading of these hormones after oral administration and the search, which is probably illusory in humans, for dissociation between their potency and anabolic activity, momentarily encouraged the use of synthetic androgens. But the hepato-toxicity of these molecules and their inability to reproduce harmoniously the diversity of testosterone's effects quickly reduced their therapeutic interest.

Natural androgens can be administered sub-lingually, rectally and intra-muscularly, but the pharmaceutical-kinetic features of the plasma hormonal diffusion that they achieve require repeated doses during a 24-hour period that are incompatible with extended treatments. The use of esters of testosterone increases the duration of the plasma diffusion, but it does not prevent, in the interval between doses or injections, the succession of hyper or hypoandrogenous phases that patients find very difficult and biologically undesirable.

In contrast to other methods of administration, percutaneous absorption avoids the double pitfall of hepato-toxicity (no variations in blood levels of bilirubin, alkaline phosphatases, hepatic transaminases, triglycerides and cholesterol) and of supra-physiologic fluctuations in the plasma rates of the androgen administered.

According to the invention, dihydrotestosterone (DHT) is applied percutaneously in the form of a gel that contains dihydrotestosterone concentrated at 2.5% and dissolved in a water/alcohol solvent.

Several arguments militate in favor of the choice of dihydrotestosterone (DHT) as the active principle of a percutaneous androgenotherapy:

- Over all the androgeno-dependent tissues, where specific androgenic receptors have been shown, DHT has proven to be as active as testosterone, even more so, whether it represents the active form of testosterone at their level (prostate, seminal vesicles, skin) or not. This is the case for the skeletal muscle and the myocardium, which are directly and primarily influenced by testosterone in a physiological situation, but at the level of which, in an equal concentration, DHT is the most powerful androgen.
- DHT is not convertible *in vivo* into testosterone. Determining its plasma concentration after percutaneous administration thus directly measures the portion of the exogenous hormonal contribution in the composition of the plasma androgenic pool obtained under treatment.
- DHT cannot be aromatized into estradiol and, therefore, administration does not result in an undesirable elevation in estradiolemia.
- DHT inhibits the secretions from the pituitary gonadotropins, but in a differentiated manner. Within the limits of the physiological rates of the plasma androgenicity, it does not modify the secretions of FSH and, therefore, does not exercise any inhibiting action over spermatogenesis and testicular tropicity.
- Finally, certain forms of masculine hypogonadism are secondary to an elective deficit in dihydrotestosterone; this is one of the first hormonal characteristics of masculine aging.
- Thus, percutaneous administration at effective rates of dihydrotestosterone eliminates the principal obstacles which have, until now, limited the use of natural androgens.

The medication according to the invention is indicated as substitution hormone therapy for general and local, permanent and transient androgenic deficits. The clinical and metabolic effects of permanent inhibition of the testicular androgenic secretions, both primary or secondary, are perfectly corrected by the administration of this medication.

In addition to the clinical effects on the tissues where the activity of dihydrotestosterone is already known (genitals, skin, muscles), these studies show a direct action of the DHT at the level of the central nervous system: like testosterone, it exerts an anti-depressive action and stimulates psycho-sexual activity.

It causes an isolated increase in plasma rates of the DHT. Relatively constant androgenic blood concentrations are obtained during a 24-hour period before the end of the first week of treatment and the diffusion of the steroid continues 2 to 3 days after the last administration. The treatment normalizes the urinary elimination rate of androstanediol, a very specific metabolite from the peripheral use of the androgens.

The DHT gel, because of the ease of administration, its excellent hepatic tolerance, and the composition of the plasma androgenic pool that it induces, represents a method of androgenotherapy that is perfectly adapted to the treatment of functional hypogonadism.

By far the most frequent form of hypogonadism, this transitory inhibition of testicular hormonal secretions is observed in the normal adult man in reaction to intense and/or prolonged stress (surgery, multiple trauma, burns, myocardial infarctus, psychological tension, etc.).

Functional hypogonadism undeniably represents a state of lower psychic and organic resistance, which aggravates the toxic effects of stress and increases the pathological risks. It must surely be corrected by a substitute androgenotherapy. A preventive treatment is justified when the aggression is predictable (surgery), and can be considered for subjects whose basal testicular activity is decreased over a long period (chronic serious infections, male aging).

The interest of androgenotherapy with DHT gel in the post-operative patient was verified through a hormonal test and a double-blind clinical study. This treatment effectively prevents the installation of an intense and lasting post-operative androgenic deficit. It changes the composition of the circulating androgenic pool, to the benefit of DHT, the plasma concentrations of which escape the inhibiting effects of stress. During recovery, the elevation in the plasma rates of DHT reduces the pituitary secretion of LH and thus prevents the occurrence of a hyperandrogeny, despite continuation of the treatment.

On the clinical level, a clear improvement and an acceleration in tissue repair, psychic and functional recovery was observed. Hospitalization time for patients treated with the DHT gel was reduced by one-fifth in comparison with the group treated with a placebo gel.

Likewise, with old patients and alcoholics, who were hospitalized because of clear physiological deterioration, the administration of the DHT gel was accompanied by an improvement in general condition and weight, and in physical and mental performance. This improvement was even better when the initial plasma androgenicity was altered. The androgenic pool that was modified in composition remained quantitatively stable throughout treatment, and no hyperandrogeny was measured on any blood sample.

In addition, percutaneous administration allows androgenic contributions that are predominantly local. This feature allows the use of DHT gel in the treatment of localized tissue deficits in receptivity to testosterone.

Thus, the functional and lesion signs of balano-preputial lichen sclerosis et atrophicus are clearly improved by local administration of the DHT gel. In the male, the risks of a general diffusion of the DHT are, in practice, cancelled since the pituitary sensitivity to the elevation of DHT in the blood inhibits the testicular secretion of testosterone and prevents hyperandrogeny.

In the female, the activity of DHT on the functional and lesion signs of vulvar lichen sclerosis et atrophicus is clear. But in this case, the powerful androgenic activity of the DHT, notably at the level of the skin, reduces the risks of general diffusion of the hormone to a maximum. This dosage equilibrium is achieved by the daily local application of one gram of DHT gel.

Finally, the anti-estrogen properties of DHT, which is also not convertible at the tissue level into estradiol, suggested the use of the DHT gel in the treatment of idiopathic and estrogen-type gynecomastias. Daily applications of the DHT gel directly on the breasts obtained complete disappearance or a clear improvement in the gynecomastia in a large number of cases.

For all patients treated during these various studies, tolerance to percutaneous administration of dihydrotestosterone was excellent:

- the application method appeared to be simple, most often allowing the administration of the gel by the patients themselves;
- Skin tolerance was excellent: only one benign skin reaction was observed, and disappeared after the treatment was interrupted. During local treatments (lichen sclerosis-atrophicus), the application of the DHT gel on the mucous membranes may have been responsible for irritation because of the alcohol component in the gel. This disadvantage was easily avoided by application on the neighboring skin areas, without loss of effectiveness.
- On the general level:
- No sign of hepatic toxicity was noted, even in alcoholic patients;
- No urinary or prostate anomaly was observed, even in old patients, even in the post-operative period when these complications are frequent;

The good prostate tolerance observed corresponds to the absence of general hyperandrogeny induced by the administration of the DHT gel in useable dosages.

We studied the effects of the application of the dihydrotestosterone gel concentrated at 2.5% and dissolved in an alcohol/water solvent on voluntary subjects chosen from among normal adult men and hypogonadic patients who were not receiving any other hormonal therapy or therapy that would not modify their androgenic secretions.

The gel in accordance with the invention was applied on large skin areas, either the thorax or the abdomen, avoiding any washing of these areas during the six hours following administration. The DHT gel was applied at a daily dose of 120 ml of DHT, on normal men and hypogonadic men. We noted continuous and regular diffusion of the dihydrotestosterone in the vascular compartment for ten hours following each administration, the persistence of a significant elevation in the rates of this hormone before the following application 24 hours later.

By combining the results of the different partial studies, it is possible to analyze the respective change in the plasma rates of the DHT and testosterone (T) during prolonged treatments up to thirty days with 125 mg of DHT applied daily on the skin. The clear increase in the plasma rates of DHT obtained as of the eighth day of treatment, more constant until the thirtieth day, is accompanied by a gradual decrease in testosteronemia, very significant after thirty days of treatment. The size of the variations in opposite directions of the blood concentrations of these two androgens is such that the androgenic pool (T + DHT in ng/ml) remains quantitatively constant throughout treatment (from 6.10 ± 2.32 ng/ml to 5.95 ± 2.48 ng/ml). Only the quality of the androgenic pool changes: the respective proportions of T and DHT go from (T: 90% - DHT: 10%) to (T: 55% - DHT: 45%). In addition, in seven adult males, we measured the rate of production of testosterone before and after fifteen days of daily percutaneous administration of 250 mg of DHT.

We observed significant variations ($p \leq 0.01$) in opposite directions in the plasma rates of the dihydrotestosterone (from 0.89 ± 0.22 ng/ml to 4.32 ± 2.21 ng/ml) and the testosterone (from 6.2 ± 2.4 ng/ml to 3.9 ± 2.32 ng/ml), with the androgenic pool remaining constant (from 7.95 ± 1.28 ng/ml to 9.02 ± 1.98 ng/ml).

The production rate of testosterone drops significantly (from 4.5 ± 1.89 mg/24 hr to 3.0 ± 1.89 mg/hr hr $p \leq 0.001$) in the same proportion as the plasma rate of testosterone (respectively: -33% and -37%).

CLAIMS

1. Dihydrotestosterone-based medication for the treatment of deficits in testicular androgenic secretions, characterized by the fact that it is in the form of a gel applied percutaneously.
2. Medication according to claim 1, characterized by the fact that it is constituted by a water/alcohol solvent.
3. Medication according to claim 2, characterized by the fact that it contains 2.5% dihydrotestosterone.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 519 252

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 00141

(54) Médicament à base de dihydrotestostérone pour le traitement des déficits des sécrétions androgéniques testiculaires.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ?). A 61 K 31/565 / C 07 J 1/00.

(22) Date de dépôt..... 7 janvier 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 27 du 8-7-1983.

(71) Déposant : BESINS Jean Louis Abel. — FR.

(72) Invention de : Jean Louis Abel Besins.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder,
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention est relative à un médicament à base de dihydr testostérone pour le traitement des déficits des sécrétions androgéniques testiculaires.

Ce médicament est caractérisé en ce que la dihydrotostérone se présente sous la forme d'un gel appliquée par voie percutanée.

Bien que l'usage des androgènes naturels soit le moyen idéal de corriger des déficits permanents ou transitoires des sécrétions androgéniques testiculaires, il est resté limité par les difficultés pratiques d'administration de ces hormones.

Leur rapide et intense dégradation hépato-digestive après administration orale et la recherche, probablement illusoire chez l'homme, d'une dissociation de leur activité virilisante et anabolisante, a favorisé momentanément l'utilisation d'androgènes de synthèse. Mais l'hépato-toxicité de ces molécules et leur incapacité à reproduire harmonieusement la diversité des effets de la testostérone a vite réduit leur intérêt thérapeutique.

Les voies sublinguale, rectale et intra-musculaire permettent l'administration d'androgènes naturels, mais les caractéristiques pharmaco-cinétiques de la diffusion hormonale plasmatique qu'elles réalisent, imposent des prises répétées au cours du nycthème incompatibles avec des traitements prolongés. L'utilisation d'esters de la testostérone augmente la durée de la diffusion plasmatique. Mais elle n'évite pas, dans l'intervalle des prises ou des injections, la succession de phases d'hyper ou d'hypoandrogénie, ressentie préuniblement par les patients et indésirable biologiquement.

A la différence des autres modes d'administration, la voie percutanée évite le double écueil d'une hépato-toxicité (pas de variations des taux sanguins de la bilirubine, des phosphatases alcalines, des transaminases hépatiques, des triglycérides, et du cholestérol) et de fluctuations supra-physiologiques des taux plasmatiques de l'androgène administré.

Suivant l'invention, la dihydrotostérone (DHT) est appliquée par voie percutanée sous la forme d'un gel contenant de la dihydrotostérone concentrée à 2,5 % et dissoute dans un solvant hydroalcoolique.

Plusieurs arguments militent en faveur du choix de la dihydrotostérone (DHT) comme principe actif d'une androgénothérapie percutanée :

- Sur l'ensemble des tissus androgénodépendants, où des récepteurs androgéniques spécifiques ont été mis en évidence, la DHT s'est révélée aussi active que la testostérone, voir plus, qu'elle représente la forme active de la testostérone à leur niveau (prostate, vésicules séminales, peau) ou non. C'est le cas du muscle squelettique et du myocarde, qui sont directement et principalement influencés par la testostérone en situation physiologique, mais au niveau desquels, à concentration égale, la DHT est l'androgène naturel le plus puissant.
- 5 10 - La DHT n'est pas convertible in vivo en testostérone. La détermination de sa concentration plasmatique après administration percutanée mesure donc directement la part de l'apport hormonal exogène dans la composition du pool androgénique plasmatique obtenu sous traitement.
- 15 20 25 30 35 - La DHT n'est pas aromatisable en estradiol et son administration n'entraîne donc pas d'élévation indésirable de l'estradiolémie.
- La DHT inhibe les sécrétions des gonadotrophines hypophysaires, mais de façon différenciée. Dans les limites des taux physiologiques de l'androgénicité plasmatique, elle ne modifie pas les sécrétions de FSH et n'exerce, par conséquent, aucune action inhibitrice sur la spermatogénèse et la trophicité testiculaire.
- Enfin certaines formes d'hypogonadisme masculin sont secondaires à un déficit électif en dihydrotestostérone : c'est une des premières caractéristiques hormonales du vieillissement masculin.
Ainsi, l'administration à des taux efficaces de la dihydrotestostérone par voie percutanée permet de supprimer les principaux obstacles qui ont limité jusqu'à présent l'utilisation des androgènes naturels.
Le médicament suivant l'invention est indiqué comme hormonothérapie substitutive des déficits androgéniques généraux et locaux, permanents et transitoires. Les effets cliniques et métaboliques d'une inhibition permanente des sécrétions androgéniques testiculaires, primaire ou secondaire, sont parfaitement corrigés par l'administration de ce médicament.
En plus des effets cliniques sur les tissus où l'activité de la dihydrotestostérone est déjà connue (appareil génital, peau, muscles), ces études démontrent une action directe de la DHT au niveau du système nerveux central : comme la testostérone, elle exerce une

action anti-dépressive et stimule l'activité psycho-sexuelle.

Elle entraîne une augmentation isolée des taux plasmatiques de la DHT. Des concentrations sanguines androgéniques relativement constantes au cours du nyctémère sont obtenues avant la fin de la première semaine du traitement et la diffusion du stéroïde persiste 2 à 3 jours après la dernière administration. Le traitement normalise le taux d'élimination urinaire de l'androstanediol, métabolite très spécifique de l'utilisation périphérique des androgènes.

Le gel de DHT par sa facilité d'administration, son excellente tolérance hépatique et la composition du pool androgénique plasmatique qu'il induit, représente un mode d'androgénothérapie parfaitement adapté au traitement des hypogonadismes fonctionnels.

De loin la forme la plus fréquente de l'hypogonadisme, cette inhibition transitoires des sécrétions hormonales testiculaires est observée chez l'homme adulte normal en réaction à des stress intenses et/ou prolongés (agression chirurgicale, polytraumatisme, brûlure, infarctus du myocarde, tension psychologique...).

L'hypogonadisme fonctionnel représente indiscutablement un état de moindre résistance psychique et organique qui aggrave les effets nocifs du stress et augmente les risques pathologiques. Il doit sûrement être corrigé par une androgénothérapie substitutive. Un traitement préventif est justifié quand l'agression est prévisible (chirurgie) et peut être envisagé chez des sujets dont l'activité testiculaire basale est durablement diminuée (affection chronique grave, vieillissement masculin).

L'intérêt d'une androgénothérapie par le gel de DHT chez l'opéré, a été vérifié par une exploration hormonale et une étude clinique en double aveugle. Ce traitement prévient efficacement l'installation d'un déficit androgénique post-opératoire intense et durable. Il modifie la composition du pool androgénique circulant, au profit de la DHT, dont les concentrations plasmatiques échappent aux effets inhibiteurs du stress. Au cours de la récupération, l'élévation des taux plasmatiques de la DHT diminue la sécrétion hypophysaire de LH et évite ainsi l'installation d'une hyperandrogénie, malgré la poursuite du traitement.

Sur le plan clinique, une nette amélioration et accélération de la réparation tissulaire, de la récupération psychique et fonctionnelle a été observée. La durée d'hospitalisation des patients traités par le gel de DHT a été réduite d'un cinquième, comparativement au groupe traité par un gel placebo.

De même chez des patients âgés et chez des éthyliques, hospitalisés pour une nette détérioration physiologique, l'administration du gel de DHT s'est accompagnée d'une amélioration de l'état général et du poids, des performances physiques et intellectuelles. Cette amélioration s'est révélée d'autant plus nette que l'androgénicité plasmatique initiale était altérée. Le pool androgénique modifié dans sa composition, est resté quantitativement stable tout au long du traitement, et aucune hyperandrogénie n'a été mesurée sur un quelconque prélèvement sanguin.

Par ailleurs, la voie percutanée permet de réaliser des apports androgéniques à prédominance loco-régionale. Cette particularité autorise l'utilisation du gel de DHT dans le traitement des déficits tissulaires localisés de la réceptivité à la testostérone.

Ainsi les signes fonctionnels et lésionnels du lichen scléro-atrophique balano-préputial sont franchement améliorés par l'administration loco-régionale du gel de DHT. Chez l'homme, les risques d'une diffusion générale de la DHT sont, en pratique, annulés puisque la sensibilité hypophysaire à l'élévation de la DHT dans le sang, inhibe la sécrétion testiculaire de testostérone et empêche ainsi l'installation d'une hyperandrogénie.

Chez la femme, l'activité de la DHT, sur les signes fonctionnels et lésionnels du lichen scléro-atrophique vulvaire, est manifeste. Mais dans ce cas, la puissante activité androgénique de la DHT, notamment au niveau de la peau, implique de réduire au maximum les risques d'une diffusion générale de l'hormone. Cet équilibre posologique est réalisé par l'application loco-régionale quotidienne d'un gramme de gel de DHT.

Enfin, les propriétés anti-estrogènes de la DHT, de plus non convertible au niveau tissulaire en estradiol, a suggéré l'utilisation du gel de DHT dans le traitement des gynécomasties idiopathiques et de type estrogénique. Des applications du gel de DHT quotidiennes et directement sur les seins, ont permis d'obtenir une disparition complète ou une franche amélioration de la gynécomasti-

dans un grand nombre de cas.

Pour l'ensemble des patients traités au cours de ces diverses études, la tolérance à l'administration percutanée de dihydrotestostérone a été excellente :

5 - le mode d'application est apparu simple, permettant le plus souvent l'administration du gel par les patients eux-mêmes.

- La tolérance cutanée a été excellente : une seule réaction cutanée bénigne a été observée et a disparu après interruption du traitement.

10 Lors de traitements locaux (lichen scéro-atrophique), l'application 10 du gel de DHT sur les muqueuses a pu être responsable d'une irritation due à la composante alcoolique du gel. Cet inconvénient a été facilement évité par une application sur les territoires cutanés avoisinants, sans perte d'efficacité.

- Sur le plan général :

15 aucun signe de toxicité hépatique n'a été signalé, même chez des patients éthyliques,

. aucune anomalie urinaire ou prostatique n'a été observée chez des sujets âgés, même en période post-opératoire où ces complications sont fréquentes.

20 La bonne tolérance prostatique observée correspond bien à l'absence d'hyperandrogénie générale induite par l'administration du gel de DHT aux posologies utilisables.

On a procédé à une étude des effets de l'application du gel de dihydrotestostérone concentrée à 2,5 % et dissoute dans un 25 solvant hydroalcoolique sur des sujets volontaires choisis parmi des hommes adultes normaux et des patients hypogonadiques ne recevant par ailleurs aucune autre thérapeutique hormonale ou non susceptible de modifier leurs sécrétions androgéniques.

L'application du gel suivant l'invention a été faite sur 30 de larges territoires cutanés, indifféremment le thorax ou l'abdomen, en évitant tout lavage de ces zones pendant les six heures suivant l'administration. L'application du gel de DHT a été faite, en raison d'une dose quotidienne de 120 ml de DHT, sur des hommes normaux et sur des hommes hypogonadiques. On a constaté une diffusion continue 35 et régulière de la dihydrotestostérone dans le compartiment vasculaire pendant les dix heures qui suivent chaque administration, la persistance d'une élévation significative des taux de cette hormone avant l'application suivante, 24 heures plus tard.

En regroupant les résultats des différentes études partielles, il est possible d'analyser l'évolution respective des taux plasmatiques de la DHT et de la testostérone (T) au cours de traitements prolongés, jusqu'à trente jours par 125 mg de DHT appliqués quotidiennement sur la peau. L'augmentation franche des taux plasmatiques de la DHT obtenue dès le huitième jour du traitement, plus constante jusqu'au trentième jour, s'accompagne d'une diminution progressive de la testostéronémie, très significative après trente jours de traitement. L'amplitude des variations en sens opposés des concentrations sanguines de ces deux androgène est telle que le pool androgénique (T + DHT en ng/ml) reste quantitativement constant tout au long du traitement (de $6,10 \pm 2,32$ ng/ml à $5,95 \pm 2,48$ ng/ml). Seule change la qualité du pool androgénique : les proportions respectives de T et DHT passent de (T : 90 % - DHT:10 %) à (T : 55 % - DHT: 45 %). Par ailleurs, on a mesuré, chez sept hommes adultes, le taux de production de la testostérone avant et après quinze jours d'une administration percutanée quotidienne de 250 mg de DHT.

On a observé des variations significatives ($p \leq 0,01$) et de sens opposés des taux plasmatiques de la dihydrotestostérone (de $0,89 \pm 0,22$ ng/ml à $4,32 \pm 2,12$ ng/ml) et de la testostérone (de $6,2 \pm 2,4$ ng/ml à $3,9 \pm 2,32$ ng/ml), le pool androgénique restant quantitativement constant (de $7,95 \pm 1,28$ ng/ml à $9,02 \pm 1,98$ ng/ml). Le taux de production de la testostérone diminue significativement (de $4,5 \pm 1,89$ mg/24 h à $3,0 \pm 1,89$ mg/24 h $p \leq 0,001$) dans la même proportion que le taux plasmatique de la testostérone (respectivement : - 33 % et - 37 %).

REVENDICATIONS

5

1. Médicament à base de dihydrotestostérone pour le traitement des déficits des sécrétions androgéniques testiculaires, caractérisé en qu'il se présente sous la forme de gel appliqué par voie percutanée.
2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par un solvant hydroalcoolique.
3. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend 2,5 % de dihydrotestostérone.